

HEPATITIS A EN NIÑOS

CAROLINA JIMÉNEZ VIVEROS, M.D.¹

RESUMEN

La Hepatitis A (HVA), también llamada hepatitis infecciosa, transmitida por alimentos, epidémica, ictericia catarral o epidémica, entre otros, es una enfermedad producida por un agente viral que se trasmite por vía fecal oral y generalmente su curso es autolimitado, aunque, puede progresar a hepatitis fulminante ocasionando la muerte a una proporción pequeña de los infectados. Perteneciente al género *Hepatovirus* de la Familia *Picornaviridae*. La HVA, tiene una distribución universal, aunque con grandes diferencias geográficas en cuanto a su prevalencia, ocurre en forma esporádica y epidémica en todo el mundo, con una tendencia a presentarse en ciclos. La HVA, tiene un periodo de incubación prolongado, entre 15 a 50 días, con un promedio de 29 días, lo que hace difícil relacionar los síntomas con algún alimento o bebida ingerida. El diagnóstico de la HVA, se basa en la detección de anticuerpos contra el VHA tipo IgM e IgG. El tratamiento básicamente es de soporte, sintomático y en casos de falla hepática, el trasplante es la única opción. La inmunoglobulina confiere inmunidad pasiva a corto plazo mientras la vacuna provee una protección activa a largo plazo.

Palabras clave: *Hepatitis A, Clínica, Laboratorio, Manejo, Vacuna, Niños*

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis A, también llamada hepatitis infecciosa, hepatitis transmitida por alimentos, hepatitis epidémica, ictericia catarral, e ictericia epidémica, entre otros, es una enfermedad descrita desde la época de Hipócrates¹, producida por un agente viral identificado desde 1973, que se trasmite por vía fecal oral y generalmente su curso es auto limitado, aunque, puede progresar a

SUMMARY

Hepatitis A (HVA), also called infectious hepatitis, foodborne, epidemic, or epidemic or catarrhal jaundice, among others, is a disease caused by a viral agent that spreads through fecal-oral route and usually self-limited course, although fulminant hepatitis can progress to causing death to a small proportion of those infected. Is a *Hepatovirus* genus of the *Picornaviridae* Family. The HVA, has a worldwide distribution, but with large geographical differences in its prevalence, occurs in sporadic and epidemic worldwide, with a tendency to occur in cycles. The HVA, has a long incubation period between 15 to 50 days, with an average of 29 days, making it difficult to correlate symptoms with food or drink intake. The diagnosis of HVA was based on the detection of antibodies against HAV IgM and IgG. Treatment is basically supportive, symptomatic cases of liver failure, transplantation is the only option. Immunoglobulin confers passive immunity in the short term while the vaccine provides long-term active protection.

Key words: *Hepatitis A, Clinical Laboratory Management, Vaccine, Children*

hepatitis fulminante ocasionando la muerte a una proporción pequeña de los infectados. Es la primera causa de hepatitis en países con problemas de sanidad, afecta primordialmente a la población de menores de 10 años² y gracias a la vacunación de niños y adultos a riesgo se ha logrado disminuir la incidencia de esta enfermedad en mas del 80%, en la mayoría de los países que se ha instaurado el esquema de vacunación como política de salud publica³⁻⁷.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Perteneciente al género *Hepatovirus* de la Familia *Picornaviridae*. Su genoma es RNA de simple cadena, con sentido positivo, pequeño (27 nm- 7,5 Kb) y sin envoltura lipídica. Se han identificado 7 diferentes genotipos pertenecientes a un solo

¹ MD. Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

serotipo en todo el mundo. Los genotipos I, II, III y VII se han asociado a enfermedad en humanos, 80% dada por el genotipo I. El genoma se puede dividir en 3 regiones. La región proximal P1, que codifica proteínas de la cápside viral (VP1, VP2, VP3). La región media P2, que contiene los genes 2A, 2B, 2C, que codifican para las proteínas estructurales (P2, P3). La región proximal P3, codifica cuatro proteínas no estructurales. Es un virus muy estable, sobrevive a temperaturas extremas (137 F hasta -94F) por 30 a 60 minutos, resistente a ácidos, solventes, con mayor resistencia al calor en zonas húmedas y al frío en refrigeradores lo cual lo hace muy frecuente al ingerir alimentos de mar^{8,9}. A diferencia de la mayor parte de los enterovirus que son sensibles a las condiciones ambientales y se replican en el tracto gastrointestinal, el VHA no solo afecta humanos, también se ha encontrado en chimpancés, marmotas y monos⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis A tiene una distribución universal¹⁰, aunque con grandes diferencias geográficas en cuanto a su prevalencia⁴, ocurre en forma

esporádica y epidémica en todo el mundo², con una tendencia a presentarse en ciclos. Los brotes son más comunes en verano con un pico cada 5-10 años. Es una infección típica de la infancia, favorecida en su propagación por condiciones como el hacinamiento y la falta de higiene y cuyo riesgo de infección es inversamente proporcional al nivel de estas condiciones^{1,4}. Afecta preescolares, generalmente menores de 10 años^{1,9}, pero es mas severo en adultos mayores¹¹.

Su principal vía de transmisión es oro-fecal y puede sobrevivir en el medio ambiente durante períodos prolongados, de ahí que sea típica la adquisición de la infección por la ingestión de alimentos contaminados, sobretodo agua, leche y comida de mar; especialmente mariscos de zonas contaminadas con agua residual^{1,4,11}. Otras formas de transmisión han sido encontradas; la propagación intrafamiliar o intrainstitucional, de persona a persona, el contacto sexual tipo anal-oral, el uso de drogas ilícitas¹¹ y la transfusión de plaquetas y otros hemoderivados en hemofílicos⁴. Con base en estos factores epidemiológicos descritos se pueden clasificar las personas en los siguientes grupos de riesgo: a) las personas que mantienen contacto sexual y familiar

Tabla 1
Endemicidad del VHA adaptado de la Organización Mundial de la salud OMS

Grado de endemicidad del VHA	Regiones en función del patrón epidemiológico	Rango de edad de los pacientes (años)	Modo de transmisión más frecuente
Muy alto	África, parte de Suramérica, Oriente Medio y el Sureste Asiático	Menos de 5	Persona a persona Agua y alimentos contaminados
Alto	Cuenca brasileña del Amazonas y Latinoamérica	5-14	Persona a persona Brotes en agua y alimentos contaminados
Intermedio	Sur y Este de Europa, algunas regiones de Oriente Medio	5-24	Persona a persona Brotes en agua y alimentos contaminados
Bajo	Australia, Estados Unidos, Europa Occidental	5-40	Brotes como fuentes más común
Muy bajo	Norte de Europa y Japón	Sobre los 20	Exposición durante los viajes a regiones de alta endemicidad, fuente desconocida

VHA: virus de la hepatitis A

con pacientes infectados; b) el personal de salud; c) los viajeros a países de alta endemicidad procedentes de países desarrollados; d) las personas que viven en regiones endémicas de hepatitis A; e) los niños y el personal de guarderías; f) los trabajadores en contacto con aguas residuales; g) los pacientes con enfermedad hepática crónica; h) los usuarios de drogas parenterales que utilizan material no estéril; i) los varones homosexuales promiscuos; j) las personas internadas en campos de refugiados; k) los residentes en instituciones cerradas; l) los manipuladores de alimentos; m) las personas que trabajan con primates no humanos, y n) las personas con alteraciones en los factores de coagulación⁴.

Se han descrito conglomerados de casos asociados con eventos como conciertos, campamentos o incluso en guarderías donde los niños no son los únicos afectados sino también sus cuidadores¹, así como también existe una fuerte asociación con viajes a zonas endémicas¹², o vivir en áreas fronterizas de países con alta endemicidad como es el caso del Estado de California en Estados Unidos. En un estudio realizado por Hayes-Bautista et al.¹³, durante los años 1996-2001 se encontró en los de niños latinos (0 a 14 años) que vivían en el sur de California, una tasa de 31.1 por 100.000 niños de HA, cinco veces más alta que la tasa anglosajona (5.83 por 100.000).

Una región geográfica es catalogada en niveles de endemicidad alto, bajo o intermedio en forma inversamente proporcional a sus condiciones de salud e higiene, según la OMS².

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ocurren 1'400,000 de casos anuales de infección por VHA en todo el mundo². Aunque se cree que se está subestimando aproximadamente en 10 veces la tasa de incidencia sobretodo en la población latina y de otros países en vía de desarrollo, ya que existe un subregistro de HA por tratarse de una infección subclínica¹³.

En Argentina, considerado país de endemicidad intermedia, se encontró una tasa promedio de incidencia de 85.5 por 100.000 habitantes para los años 1998-2002 y posterior a alcanzar una cobertura de vacunación del 95%, se logró disminuir la tasa a 10.4 por 100.000 en el año

2007⁵. En otros países de endemicidad intermedia, similar a Argentina, la mayoría de los niños se vuelven seropositivos antes de los 5 años de edad en aquellas zonas de esos países en desarrollo con problemas sanitarios^{5,15,16}, en donde se han descrito los siguientes factores asociados: alta densidad poblacional, familias numerosas, excesivo número de hermanos, bajo nivel educativo de la madre así como bajo nivel socioeconómico en general¹⁶⁻¹⁸. En Estados Unidos, la tasa de incidencia en niños entre los 5-14 años es de 15.6 por 100.000, sin embargo, la seroprevalencia en menores de 5 años es mayor 637.4 por 100.000 (asintomáticos, considerados reservorios)¹⁴. Se ha encontrado mas frecuente en indios, nativos de Alaska e hispanos, con una mayor incidencia en estados del occidente antes de la vacuna¹¹. Entre los años de 1998-2005 en Austria, país de baja endemicidad, se encontró una tasa de incidencia promedio de 3.7 por 100.000. El 29.8% de los casos adquirieron la HA por contactos en Austria, el 30.5% por viaje a Turquía y 15.9% en Yugoslavia¹². Es la infección inmunoprevenible mas prevalente en viajeros internacionales, se ha descrito que el riesgo de adquirir HA en viajes es 10-100 veces mayor que el de adquirir fiebre tifoidea y 1000 veces mayor que el de cólera^{11,12}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La hepatitis A tiene un periodo de incubación prolongado, entre 15 a 50 días, con un promedio de 29 días, lo que hace difícil relacionar los síntomas con algún alimento o bebida ingerida⁸. Mas de 1/4 de los adultos y 2/3 de los niños cursan con infecciones asintomáticas¹⁹ o con síntomas similares a una gastroenteritis, como fiebre, cefalea, hiporexia, dolor abdominal (cuadrante superior derecho), náuseas y vómito con o sin ictericia, lo que facilita que el virus permanezca en circulación. Menos del 10% de los menores de 5 años presentan ictericia en comparación con 70% de los adultos.

El virus se excreta en heces incluso 2 semanas previas al inicio de algún síntoma y en algunas ocasiones hasta 6 meses después del inicio del cuadro clínico. El cuadro clínico puede durar varias semanas, incluso algunos sufren una recaída y los síntomas se prolongan durante un máximo de 6 meses, especialmente en neonatos, pero no hay descrito casos de enfermedad hepática crónica por

el VHA. La tasa de hospitalización es el doble en adultos mayores que en jóvenes y 1 de cada 50 de estos adultos progresan a falla hepática fulminante (FHF) posiblemente asociado a que este grupo de edad tiene mas alta prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas que incrementan el riesgo de falla hepática por infecciones virales como la hepatitis A. En estos casos de FHF el único recurso es el transplante²⁰. En Argentina, el 35% de los trasplantes hepáticos son por FHF en niños menores de 15 años y el 68% de las FHF son secundarias a HA^{14,21}. Con relación a la posibilidad de una asociación entre el genotipo y la presencia de la FHF en niños, Sasbón et al.²², no encontraron esta hipótesis.

Se ha descrito una asociación entre VHA como disparador de hepatitis autoinmune⁸. En general la mortalidad por VHA es rara. En una mayor proporción para adultos mayores de 50 años, 1 por cada 56, que en niños, 1 por cada 300²¹.

Se ha reportado un tipo de hepatitis A aguda con varios picos de elevación de aminotransferasas, así como similar cuadro clínico de presentación y persistencia de la IgM para el virus de la hepatitis A positivo, con un tiempo de evolución menor a 6 meses de presentación. Ésta hepatitis A bifásica, también llamada de presentación atípica, recurrente, se presenta en el 3 al 20% de los casos, con elevación de las aminotransferasas entre las 2 y 8 semanas luego del primer episodio. Las hipótesis para explicar este fenómeno son la reinfección y los fenómenos autoinmunes. En general, la evolución de la hepatitis A bifásica, es satisfactoria²³.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis VHA se basa en la detección de anticuerpos contra el VHA tipo IgM-Ig G. La IgM anti-VHA aparece entre 5-10 días después del inicio de los síntomas y desaparece a los 6 meses de la infección. Algunas pruebas en el mercado pueden detectar anti-VHA total (sumatoria de IgM e IgG), pero la recomendación para el diagnóstico de la enfermedad aguda por VHA es realizar la IgM ya que la IgG anti-VHA aparece tempranamente y permanece presente indefinidamente proporcionando protección para infecciones

futuras. De tal forma, al tener una prueba anti-VHA total positiva en ausencia de una IgM anti-VHA pueden distinguir una infección reciente de un estado de inmunidad ante el virus⁸. Adicional a las pruebas serológicas, se pueden emplear métodos moleculares para la detección del ARN viral por medio de PCR, inmunomicroscopia electrónica, radioinmunoanálisis, inmunoquímica entre otros, en muestras de materia fecal, sangre, bilis e hígado.

Para un diagnóstico mas acertado se debe realizar PCR, ya que se han encontrado pacientes seronegativos para IgM anti-VHA con PCR positiva que confirma el diagnóstico, así como también IgM positiva con PCR negativa que se debe a que se toma la muestra para ésta última prueba cuando la viremia está muy baja (en los primeros 10 días)²⁰.

TRATAMIENTO

El tratamiento básicamente es de soporte, sintomático y en casos de falla hepática, el trasplante es la única opción.

En el brote de 1945 se usó por primera vez la inmunoglobulina post exposición⁴, y desde entonces se ha utilizado en personas previamente no inmunizadas que se exponen a situaciones de riesgo, la aplicación con 2 semanas de anticipación a la exposición ha mostrado una efectividad del 85%¹. Se conoce que hay una duración de ésta protección dependiendo de la dosis utilizada. Con dosis de 0.02-ml/kg se ha descrito protección de 1 a 2 meses, mientras que con 0.06 ml/kg se logra protección de 3 hasta 6 meses.

VACUNA

La inmunoglobulina confiere inmunidad pasiva a corto plazo mientras la vacuna provee una protección activa a largo plazo². La vacuna VHA inicialmente era recomendada solo para los grupos de riesgo descritos anteriormente, sin embargo, debido a la alta variabilidad del patrón epidemiológico de la infección por VHA en distintos países, la OMS amplió las indicaciones a todo niño mayor de 1 año residente en zonas de endemidad intermedia. El Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de los CDC (ACIP),

recomendó en su Boletín de Septiembre del 2009 la vacunación contra VHA para todos aquellos cuidadores y contactos personales en general de niños provenientes de áreas de endemicidad alta e intermedia para HA, así como también la profilaxis post exposición de contactos de casos con diagnóstico de VHA, basados en que el 99.8% de los niños adoptados en Estados Unidos entre 1998-2008 eran provenientes de áreas de alta endemicidad²⁴. En los primeros años de instauración de la vacuna, el esquema consistía en 2 dosis a los 18 y 24 meses ya que la inmunidad que adquiría el niño en su primer año de vida proveniente de su madre, se evidenció que interfería con la vacunación sin lograrse niveles adecuados de seroconversión antes del año de edad¹⁷. En junio 2005 se implementó la vacuna universal en Argentina, en el año 2006 se logró 95% de cobertura de la vacuna y una disminución del 88% de la tasa de incidencia en la población general del año 1998 al 2007. En Israel, se evidenció una reducción del 95% de la tasa de incidencia de 50.4 por 100.000 a 2.2-2.5 por 100.000 habitantes posterior al uso de la vacuna⁵. La vacuna para VHA es una política de salud que ha tenido un impacto importante no solo en la disminución de la tasa de incidencia de la enfermedad sino también en el ámbito económico por tratarse de una herramienta costo efectiva^{6,25-}

²⁷. La vacuna contra el virus de la hepatitis A, tiene una inmunidad de hasta por 10 años, por lo que estudios como el de López et al.²⁸, y de acuerdo con el International Consensus Statement, no se recomienda refuerzo de la vacuna para el virus de la hepatitis A en individuos inmunocompetentes que han recibido una vacunación completa.

En el año 2009 Faridi et al.²¹, realizaron en India un estudio multicéntrico con 505 niños entre 18 y 60 meses de edad con una dosis única de vacuna VHA en 4 ciudades y encontraron un 95.1% a la sexta semana y un 97.9% al sexto mes posteriores a la aplicación de la vacuna, de inmunogenecidad. En general, a pesar que en algunos países la prevalencia para hepatitis A ha disminuido, se recomienda la vacuna para el virus de la hepatitis A en el esquema de rutina de los niños^{29,30}.

REFERENCIAS

1. Weisberg S. Hepatitis A. Dis Mon 2007; 53: 447-452
2. Bruguera M. Prevención de las hepatitis virales. Enf Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 649-656
3. Aguilera A, Romero S, Regueiro BJ. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. Enf Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 264-276
4. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. J Viral Hepatitis 2008; 15: 47-50
5. Chodick G, Heymann AD, Ashkenazi S, Kokia E, Shalev V. Longterm trends in hepatitis A incidence following the inclusion of Hepatitis A vaccine in the routine nation wide immunization program. J Viral Hepatitis 2008; 15: 62-65
6. Quezada A, Baron-Papillon F, Coudeville L, Magg L. Universal vaccination of children against hepatitis A In Chile: a cost-effectiveness study. Pam J public Health 2008; 23: 303-312
7. Palacios J. Características del virus de la hepatitis A y E. En: Velasco CA, editor. Tópicos Selectos en Hepatología Pediátrica. Gastrohnp Ltda. Editorial: Cali 2008: 109-115
8. Sowmyanarayanan TB, Mukhopadhy A, Gladstone BR, Sarkar R, Kang G. Investigation of a hepatitis A outbreak in children in an urban slum in Vellore, Tamil Nadu, using geographic information systems. Indian J Med Res 2008; 128: 32-37
9. Sofian M, Aghakhani A, Farazi AA, Banifazl M, Etemadi G, Azad-Armaki S, et al. Seroepidemiology of hepatitis A virus in children of different age groups in Tehran, Iran: Implications for health policy. Travel Med Infect Dis 2010; 8: 176-179
10. Tosti ME, Spada E, Romano L, Zanetti A y Mele A. Acute hepatitis A in Italy: incidence, risk factors and preventive measures. J Viral Hepatitis 2008; 15: 26-32
11. Rendi-Wagner PR, Korinek M, Mikolasek A, Vécsei A, Kollaritsch H. Epidemiology of Travel-Associated and Autochthonous Hepatitis A in Austrian Children, 1998 to 2005. J Travel Med 2007; 14: 248-253
12. Hayes-Bautista DE, Hsu P, Pérez A, Sosa L, Gamboa C. Hepatitis A: the burden among Latino children in California. Salud Publ Mex 2005; 47: 396-401
13. Munn MS, Vladimirovsky S, Moreiro R, Ciocca R, cuarterolo M, Otegui L, et al. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant the hepatic failure in Argentina. Liver Internat 2007; 32: 47-53
14. Moisseeva AV, Marichev IL, Biloschitchkay NA, Pavlenko KI, Novik LV, Kovinko LV. Hepatitis A seroprevalence in children and adults in Kiev City, Ukraine. J Viral Hepatitis 2008; 15: 43-46
15. Kaya D, Guler E, Ekerbicer HC, Dilber C, Karabiber LH, Guler S, et al. Hepatitis A seroprevalence and its relationship with environmental factors in children of different age groups in Kahramanmaraş, Eastern Mediterranean region of Turkey. J Viral Hepatitis 2007; 14: 830-834
16. Sencan I, Sahin I, Kaya D. Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Duzce, Turkey. Eur J Epidemiol 2004; 19: 461-465
17. Chadha MS, Lolea KS, Borab MH, Arankalle VA. Outbreaks of hepatitis A among children in western India. Transact Royal Soc Trop Med Hygiene 2009; 103: 911-916
18. Shliakhtenko L, Plotnikova V, Levakova I, Rubis L, Solovieva E, Mukomolov S. Modern epidemiology of hepatitis A in the north-western region of the

19. Russian Federation. *J Viral Hepatitis* 2008; 15: 38-42
20. Hoang PE, Trong KH, Tran TT, Huy TT, Kenji A. Detection of hepatitis A virus RNA from children patients with acute and fulminant hepatitis of unknown etiology in Vietnam: Genomic characterization of Vietnamese HAV strain. *Pediatr Internat* 2008; 50: 624-627
21. Faridi MA, Sah N, Ghosh TK, Sankaranarayanan VS, Arankalle V, Aggarwal A, et al. Immunogenicity and safety of live attenuated hepatitis A vaccine: a multicentric study. *Indian Pediatr* 2009; 46: 29-34
22. Sasbon JS, Buamscha D, Gianivelli S, Imventarza O, Devictor D, Moreira R, et al. Clinical implications of hepatitis A virus ribonucleic acid detection and genotyping in acute liver failure in children in Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 385-389
23. Velasco CA, Barragán D, Uribe M. Biphasic hepatitis A in Colombian children: report of 9 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49 (Suppl 1):E 77(Abstract)
24. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5836a4.htm>
25. Quezada A, Baron-Papillon F, Coudeville L, Magg L. Universal vaccination of children against hepatitis A in Chile: a cost-effectiveness study. *Pan Am J Public Health* 2008; 23: 303-312
26. Gouvea AF, DeMoraes-Pinto MI, Ono E, Dinelli MI, Machado DM, Weckx LY, et al. Immunogenicity and tolerability of hepatitis A vaccine in HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 544-548
27. Letson GW, Margolis HS. Hepatitis A vaccination in infants: the ultimate solution to a long standing public health problem. *Curr Pediatr Rev* 2007; 3: 11-19
28. Lopez EL, Contrini MM, Mistchenko A, Debbag R. Long-term immunity after two doses of inactivated hepatitis A vaccine, in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 568-570
29. El-Gilany AH, Hammad S, Refaat K, Al-Enazi R. Seroprevalence of hepatitis A antibodies among children in a Saudi community. *Asian Pacific J Trop Med* 2010; 3: 278-282
30. Martinelli D, Bitetto I, Tafuri S, Lopalco PL, Mininni RM, Prato R. Control of hepatitis A by universal vaccination of children and adolescents: An achieved goal or a deferred appointment?. *Vaccine* 2010; 28: 6783-6788